# ÜBER DIE WIRKUNG VON STROPHANTHIN UND DIGITOXIN AUF DIE ATMUNG DES KANINCHENS

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

VON

**EBERHARD GROSS**

AUS

MARACAIBO

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

1914

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Unter den zahlreichen Arbeiten über die Digitalisstoffe und das Strophanthin finden sich wenige, in denen auch die Wirkung dieser Stoffe auf die Atmung erwähnt wird. Auf Veranlassung von Prof. W. Straub habe ich mich deshalb mit dem speziellen Studium der Atmungswirkung dieser Substanzen befaßt.

Die frühesten Angaben über die Wirkung des Digitalisinfuses auf die Atmung fand ich in einer Publikation L. Traubes[1]) aus dem Jahre 1851. Neben der Herzwirkung ist dort in einigen Tabellen auch die Atemwirkung des Infuses beim Hunde verzeichnet. Das Medikament wird in die freipräparierte Jugularis injiziert. Keine Narkose. Atem- und Herzfrequenz werden gezählt. Unter 9 der für uns dort in Betracht kommenden Fälle ist in 8 Fällen eine deutliche Zunahme der Atemfrequenz bei kleineren Dosen und eine Abnahme der gesteigerten Frequenz bei noch größeren Dosen zu beobachten. In einem Fall, bei dem die anfängliche Frequenz schon eine sehr hohe war, sehen wir von vornherein nur eine Abnahme. Traube, dem es nur auf die Herzwirkung ankommt, bespricht diese Befunde in seiner Arbeit nicht weiter.

Gourvat[2]) beobachtet, daß kleine Dosen die Respiration verlangsamen und das Volumen vergrößern, große Dosen hingegen die Atmung beschleunigen. Er führt diese Phänomene auf die Störung der Zirkulation zurück.

Koppe[3]) beschreibt die finale Asphyxie des Kaninchens bei Digitoxinvergiftung.

Zerner[4]) ist der erste, der Messungen des Atemvolumens nach Digitalis anstellt. In 4 an Hunden mit Digitalin aus der Fabrik von Trommsdorff ausgeführten

[1]) L. Traube, Gesammelte Beiträge zur Pathol. u. Physiologie. Versuche über die Wirkung der Digitalis. Aus dem 2. Jahrgang der Charité-Annalen 1851.

[2]) Gourvat, Gazette médicale de Paris 1871.

[3]) Koppe, Untersuchngen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitoxins, Digitalins und Digitalëins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **3**. 1875.

[4]) Zerner, Über den Einfluß der Digitalis auf die Respiration. Wiener klin. Wochenschr. 1891.

Versuchen zeigt er, wie bei kleineren Gaben das Volumen in der Zeiteinheit vorübergehend zunimmt. Bei häufiger Wiederholung der Gaben nahm in 2 von den 4 Fällen das Volumen kurz vor dem Tode wieder ab, ohne jedoch unter den Ausgangswert zu fallen. In den beiden anderen Fällen konnte nur eine konstante Vermehrung des Volumens beobachtet werden. Der Tod trat in allen Fällen als Herztod auf. In 2 Fällen wurde die Respiration noch eine Zeitlang ausgelöst.

Zerner versucht diese Befunde auf Blutdruckschwankungen in den Lungencapillaren ausgehend von der Änderung der Herztätigkeit zurückzuführen. Bei gesteigerter Herzarbeit im 1. Stadium der Digitaliswirkung wird der Lungenkreislauf entlastet, der Capillardruck nimmt ab und die Lunge ist dadurch imstande, mehr Luft zu inspirieren. Im 2. Stadium bei verminderter Herzarbeit dagegen tritt durch Stauung im kleinen Kreislaufe nach von Basch die Lungenstarrheit ein. Die Lunge kann daher ceteris paribus nicht mehr soviel Luft fassen. Dementsprechend ist in den Zernerschen Versuchen in diesem Stadium die pro Zeiteinheit inspirierte Luftmenge zwar nicht unter den Anfangswert gesunken, doch wird mit der von ihm angewandten Methodik gleichzeitig eine unverhältnismäßig viel höhere Verstärkung der aufgewandten Atmungsarbeit verzeichnet.

F. Frank[1]) leugnet jede Beeinflussung der Atmung durch Digitalis und Strophanthin.

Die ausführlichsten Angaben über unser Thema finden sich bei Jernaux[2]). Er macht Versuche mit Digitaline de Nativelle und Blätterinfus am Kaninchen. In einem Falle, in dem ein Tier 8 Tage lang je die halbe letale Dosis Digitaline erhält, fällt die Atmung wie der Puls konstant (von rund 80 auf rund 35 am 8. Tage, 5 Stunden vor dem Tode).

Gibt er die volle letale Dosis, intravenös, die in wenigen Stunden tötet, so wird die Atmungsfrequenz zuerst stark gesteigert, um dann bis zum Tode wieder zu fallen. (Atmung vor Versuch 92, 10 Min. nach Gabe 150, 2 Stunden später Dyspnöe, Tod nach 15 Stunden.)

Bei einer $1^1/_2$—2fach letalen intravenösen Dosis tritt gleichzeitig mit der Pulsverlangsamung eine Steigerung der Atmungsfrequenz ein. Dabei wird die Atmung oberflächlicher. Die Frequenzsteigerung der Atmung und die Verlangsamung des Pulses können so weit gehen, daß ein Zustand von Isochronismus eintritt.

Auch Volumenmessungen finden sich bei Jernaux. Er berichtet, daß bei intravenöser Injektion anfänglich entsprechend der Frequenzsteigerung auch eine Volumenzunahme, in späteren Stadien aber, solange die Frequenz noch im Steigen begriffen, schon eine starke Volumenabnahme bemerkbar ist.

Das Herz vom Kaninchen, dem Meerschweinchen, der Ratte, der Taube schlägt, wenn es nach dem Tode des Tieres durch Digitaline unter künstliche Zirkulation gebracht wird, weiter. Jernaux hat nach dem Tode bis zu $^1/_2$ Stunde mit dem Einsetzen der künstlichen Zirkulation gewartet und dann immer noch ein Weiterleben des Herzens beobachten können.

Bemerkenswerte Resultate erzielt Jernaux auch bei der Anwendung der künstlichen Atmung. In einem Stadium der Vergiftung, in dem schon ausgesprochene Herzsymptome zu beobachten sind, setzt er mit der künstlichen Atmung ein und bemerkt, daß die Herzsymptome damit sofort verschwinden. Diese aber kehren nach dem Aussetzen der künstlichen Atmung ebenso rasch wieder. Bei der mit der künstlichen Respiration eintretenden Pulsbeschleunigung steigt der Blutdruck nur um ein geringes. Bei einfach letaler Dosis kann durch künstliche Atmung das Kaninchen gerettet werden: nach $1^1/_2$—2 Stunden atmet es spontan und die Atmung

[1]) F. Frank, Bull. de l'Ac. de Méd. 1895.

[2]) Nestor Jernaux, Sur le mécanisme de l'intoxication digitalique. Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Therapie **18**. 1908.

wird in kurzer Zeit wieder normal. Gibt man aber die $1^1/_2$—2fach letale Dosis, so fällt der Blutdruck trotz künstlicher Atmung, und das Tier stirbt. Jernaux führt die Verschlechterung der Atmung auf die Lähmung der Rumpfmuskulatur zurück.

Über die Atemwirkung von Strophanthin berichtet Gröber[1]) in einer Arbeit über Strophanthidin. Nach seinen Angaben wird Strophanthin im Organismus durch Zuckerabspaltung in Strophanthidin verwandelt und wirkt als solches. Für beide Stoffe stellt er eine Verlangsamung der Atmung beim Kaninchen nach intravenöser Applikation fest. Der Tod tritt durch zentrale Atemlähmung ein, das Herz schlägt noch eine Zeitlang weiter. Auch beim Frosch sah er bei Applikation von Strophanthidin in den Lymphsack in 13 Fällen 12mal den Atemstillstand vor dem Herzstillstand eintreten.

## Eigene Versuche.

Sämtliche Versuche wurden von mir am Kaninchen angestellt. Über die Applikationsform wird jeweils an Ort und Stelle berichtet. Als Medikament diente das Strophanthin Cryst. nach Thoms von E. Merck und als Vertreter der Digitalissubstanzen das Digitoxin. Cryst. derselben Firma. Von Strophanthin wurde unter Zusetzung von 5% Alkohol eine Stammlösung 1: 1000 hergestellt und diese in Ampullen zu 1 ccm verwahrt. Das in Wasser schwer lösliche Digitoxin wurde zuerst in absolutem Alkohol im Verhältnis 1: 500 gelöst, diese Lösung durch Zugabe von Aqua destill. zur Stammlösung im Verhältnis 1: 1000 verdünnt und in Ampullen zu 1 ccm gefüllt. Alle Dosen sind im folgenden auf 1 kg Körpergewicht reduziert angegeben. Dieses wird deswegen bei den einzelnen Versuchen nicht erwähnt. Verwendet wurden Tiere mittleren Gewichts.

Sämtliche Versuchstiere sind durch geringe subcutane Gaben von Urethan narkotisiert. Während der in vielen Fällen nötigen Operation (Tracheotomie, Freipräparieren der Jugularis, Carotis, N. vagus) wurde im Bedarfsfalle noch wenig Äther gegeben. Da die Atmung des nicht narkotisierten Kaninchens durch Schreck und Angst usw. im stärksten Maße beeinflußt wird, so war, um von äußeren Einflüssen unabhängig zu sein, eine Narkose unbedingt erforderlich. Urethan soll nach Schmiedebergs[2]) Angaben Herz und Atmung nicht schädigen. In allen von mir beobachteten Fällen ist die Atmungsfrequenz — übereinstimmend mit den Erfahrungen Trendelenburgs[3]) — in der Urethannarkose zwar etwas herabgesetzt, doch mag dies schon durch das ruhige Verhalten des Tieres allein bedingt sein. Um möglichst gleiche Vorbedingungen zu bekommen, erhielten alle Tiere ungefähr 1,0 g pro Kilogramm Körpergewicht. Nur bei sehr lange dauernden Versuchen wurde verschiedentlich etwas mehr gegeben.

[1]) A. Gröber, Über Strophanthidin. Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**.

[2]) Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**. 1885.

[3]) Paul Trendelenburg, Pharmakologische Prüfung der Schwefelsäureester des Atropins und Scopolamins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **43**.

Als kleinste letale Dosis wird für das Kaninchen bei intravenöser Applikation angegeben:

für Strophanthin
von Heffter und Sachs[1]) (Injektion) . 0,25 mg pro kg
von Gröber[2]) (Injektion) . . . . . 0,22 „ „ „
von Hatcher[3]) (Infusion) . . . . . 0,2 „ „ „
für Digitoxin
von Hatcher (Infusion) . . . . . 1,0 „ „ „
für Digitaline de Nativelle
von Jernaux[4]) (Injektion) . . . . . 2,0 „ „ „

Aus denjenigen meiner Versuche, in denen die Tiere nur mit Strophanthin bzw. Digitoxin intravenös behandelt wurden, ergibt sich:

Tabelle I.
Strophanthin.

| Nr. | Dosis mg | Applikationsart | Tod |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,25 | Injekt. | + |
| 2 | 0,1 | „ | — |
| 3 | 0,15 | „ | — |
| 10 | 0,15 | Infus. 1 : 50 000 | + |
| 12 | 0,2 | „ „ | + |

Tabelle II.
Digitoxin.

| Nr. | Dosis mg | Applikationsart | Tod |
|---|---|---|---|
| 6 | 0,1 | Injekt. | — |
| 7 | 0,6 | „ | — |
| 8 | 0,8 | „ | — |
| 9 | 1,2 | „ | — |
| 13 | 1,0 | Infus. 1 : 50 000 | — |
| 14 | 2,2 | „ 1 : 25 000 | + |
| 16 | 0,8 | „ 1 : 25 000 | + |
| 20 | 1,5 | „ 1 : 25 000 | + |
| 21 | 1,3 | „ 1 : 25 000 | + |

Danach liegt die letale Dosis für Strophanthin bei 0,15—0,2 mg pro Kilogramm. Für Digitoxin differieren die letalen Dosen erheblich. Der Durchschnitt der Infusionsversuche ergibt 1,45 mg pro Kilogramm.

In der Folge mögen der besseren Übersicht halber die mit Strophanthin und Digitoxin vorgenommenen Versuche getrennt besprochen werden.

## Versuche mit Strophanthin.

### Messung von Frequenz und Volumen.

In den 3 ersten Versuchen, bei denen es mir auf die Beobachtung einer etwaigen Frequenzveränderung der Atmung nach intravenöser Applikation ankam, war die Versuchsanordnung folgende: Dem in Urethannarkose daliegenden Tiere, das durch Einpackung in Tücher

[1]) Heffter und Sachs, Vergleichende Untersuchungen über Strophanthusglykoside. Biochem. Zeitschr. **40**.

[2]) Gröber, l. c.

[3]) Hatcher, The Persistence of Action of the Digitalins. Arch. of Internal Medicine **10**. 1912.

[4]) Jernaux, l. c.

und Bestrahlung durch eine elektrische Birne vor Abkühlung bestmöglich geschützt ist, wird nach der von H. Wolff[1]) geschilderten Methode R. Böhms eine feine Kanüle in das eine Nasenloch eingeführt und mit einem Heftpflasterstreifen fixiert. Durch einen Gummischlauch ist die Kanüle mit einer Mareyschen Kapsel endständig verbunden. Die Atemfrequenz läßt sich so bequem auf einem Kymographion registrieren. Die Applikation geschah in die gestaute Ohrvene.

Tabelle III gibt die gemachten Beobachtungen wieder:

Tabelle III.

| Nr. | Dosis mg | Frequenz vor Versuch | Steigerung bis | Verminderung bis | was zuerst? |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,25 | 34 | 55 | 30 bzw. 0 | + |
| 2 | 0,1 | 32 | 64 | keine | |
| 3 | 0,15 | 120 | 152 | 52 | + |

+ bezeichnet Steigerung. — bezeichnet Verminderung.

In Versuch Nr. 1 tritt noch während der $1^1/_2$ Minuten dauernden Injektion eine Steigerung der Frequenz ein, deren Maximum nach wenigen Sekunden erreicht ist. Von da ab haben wir eine rasch zunehmende Verlangsamung bis zu 30. Dann stirbt das Tier unter Krämpfen nach 7 Minuten.

Versuch 2. Auch hier ist noch während der 3 Minuten dauernden Injektion eine Beschleunigung zu beobachten, die ihr Maximum nach $^1/_2$ Stunde erreicht. Dann fällt die Atmung wieder. Nach 3 Stunden ist sie auf 52 gesunken und erreicht erst am nächsten Morgen ihre Norm wieder.

Im 3. Versuch ist das Maximum der Beschleunigung nach ca. 7 Minuten erreicht. Von da ab konstantes Sinken bis unter die Norm. Nach 5 Stunden auf 52 angelangt.

In allen 3 Fällen sehen wir eine nicht unbeträchtliche Steigerung der Atmungsfrequenz, die rasch nach der Injektion eintritt, die jedoch nur kurze Zeit anhält. Bei Versuch 1 und 3 sinkt die Frequenz darauf unter den Ausgangswert, bei 3 sogar um ein sehr beträchtliches. Bei Nr. 2, das ca. die Hälfte der letalen Dosis erhalten hat, tritt ein Sinken unter den Ausgangswert nicht ein.

In den nächsten 3 Versuchen wird das Strophanthin mit 0,9proz. NaCl 1: 50000 verdünnt und nach der Methode von Hatcher[2]) ganz allmählich aus einer Bürette in die freipräparierte Vena jugularis infundiert. Diese Applikationsform ermöglicht eine viel exaktere Messung der eben wirksamen bzw. eben letalen Dosis als die Injektion und läßt das Medika-

[1]) H. Wolff, Untersuchungen am Atemzentrum über Synergismus und Antagonismus von Giften. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 74.

[2]) Hatcher, l. c.

ment ganz langsam in gleichmäßigem Strome an den Ort seiner Wirkung gelangen, wodurch das Gesamtbild der Giftwirkung in die Breite gezogen wird und sich viel besser in allen seinen Einzelheiten beobachten läßt. Die Frequenzregistrierung ist dieselbe wie bei Versuch 1—3.

Tabelle IV.

| Nr. | Dosis mg | Frequenz vor Versuch | Steigerung bis | Verminderung bis | was zuerst? |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 0,15 | 48 | 70 | 40 | — |
| 11 | 0,08 | 34 | 46 | keine | |
| 12 | 0,2 | 38 | 46 | 42 bzw. 0 | + |

Alle 3 Fälle endigen letal, Nr. 11 schon bei der erstaunlich niederen Dosis von 0,08 mg pro Kilogramm. Das Tier hatte 14 Tagen vorher 0,1 mg Strophanthin pro Kilogramm gut vertragen. Wegen dieser außergewöhnlichen Verhältnisse habe ich das Tier in die Berechnung der letalen Dosis nicht mit einbezogen. Da bei ihm die Frequenzsteigerung aber deutlich zum Ausdruck kam, so ist es hier mit aufgeführt. Alle 3 Fälle zeigen eine Frequenzsteigerung. Nr. 10 ein vorhergehendes Sinken. Wie wir später sehen werden, müssen wir das Verhalten der Frequenz bei Nr. 10 als ein außergewöhnliches ansehen, wie es hin und wieder einmal zu beobachten ist. Bei Nr. 10 und 11 hält die Steigerung bis zu dem plötzlich eintretenden Tod an. Nur Nr. 12 zeigt ein vorhergehendes Fallen der Frequenz.

Von welcher Dosis ab die Frequenzsteigerung auftritt, zeigt folgende Zusammenstellung:

Nr. 10 von 0,077 mg ab
Nr. 11 von 0,066 „ „
Nr. 12 von 0,093 „ „

Teilweise niederere Werte werden die folgenden Versuche aufweisen. Bei ihnen handelte es sich darum, neben der Frequenzregistrierung auch eine exakte Messung des in der Zeiteinheit inspirierten Luftvolumens zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurden die Tiere tracheotomiert und in die Trachea eine Kanüle eingebunden. Die Kanüle wurde nun unter Erstrebung eines möglichst kleinen toten Raumes zwischen 2 gleichgerichtete leicht spielende Ventile so orientiert, daß die Exspirationsluft nach einer Gasuhr abströmte. Zwischen die beiden Ventile kam als Nebenschluß die Frequenzregistrierung zu liegen. Um den sich bemerkbar machenden geringen Widerstand, den die Gasuhr dem eintretenden Luftstrome bietet, vollständig auszuschalten, wurde diese vorher an ihrer Austrittsöffnung mit der Wasserstrahlsaugpumpe verbunden. Durch eine vermittels eines Schraubenquetschhahnes beliebig zu vergrößernde Nebenöffnung der Schlauchleitung zwischen Saug-

pumpe und Gasuhr kann die Saugwirkung auf die Gasuhr so genau abgestuft werden, daß die Saugkraft, bei der die Gasuhr eben nicht mehr geht, exakt eingestellt werden kann. Der in die so vorbereitete Gasuhr eintretende Luftstrom hat nun keinen Widerstand mehr zu überwinden.

Versuch 24, bei dem in 4 Etappen zusammen 0,06 mg pro Kilogramm injiziert wurden, zeigte kein Resultat; die wirksame Dosis ist noch nicht erreicht.

Fig. 1 zeigt Versuch Nr. 25. Es tritt auch hier ein bemerkenswertes Resultat erst ein, nachdem 0,06 mg gegeben sind. Die Kurve zeigt auch deutlich, daß die Wirkung nur eine vorübergehende ist, und daß Volumenzunahme und Frequenzsteigerung annähernd parallel laufen. Das Stadium der Hemmung ist bei diesem Versuche, bei dem im ganzen 0,14 mg pro Kilogramm gegeben wurden, noch nicht erreicht.

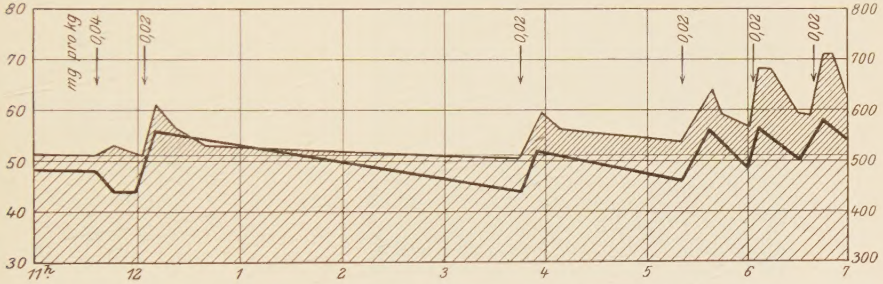



Fig. 1. Nr. 25. Die Zahlen links bedeuten die Frequenz, die Zahlen rechts das Volumen in ccm. Die untere Linie gibt die Frequenz, die obere das Volumen an. 520 ccm pro Minute ist das Anfangsvolumen.

Tabelle V bringt das Resultat des Versuches Nr. 26, Tabelle VI das des Versuches Nr. 28.

Tabelle V.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 26 | 11h 20′ | — | 42 | 410 |
| | 11h 21′ | 0,03 | — | — |
| | 12h | — | 44 | 450 |
| | 12h 04′ | 0,03 | — | — |
| | 12h 16′ | — | 56 | 590 |
| | 4h 10′ | — | 52 | 520 |
| | 6h 30′ | — | 54 | 490 |

Tabelle VI.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 28 | 4h 20′ | — | 66 | 1080 |
| | 4h 30′ | 0,04 | — | — |
| | 4h 40′ | — | 66 | 1250 |
| | 5h | — | — | 1200 |
| | 5h 15′ | — | — | 1080 |
| | 5h 35′ | — | — | 1130 |
| | 6h | — | — | 1040 |
| | 6h 45′ | — | — | 1050 |
| | 6h 50′ | 0,03 | — | — |
| | 7h | — | 80 | 1180 |

Es ist in allen Tabellen das Volumen pro Minute gedacht.

In Nr. 26 ist schon bei einer Dosis von 0,03 eine geringe Förderung zu beobachten. Innerhalb 6 Stunden bleibt dann nach der 2. Dosis das Volumen über die Norm gesteigert. Bei Versuch 28 tritt bei der Dosis von 0,04 schon eine recht erhebliche Steigerung des Volumens ein, während die Frequenzsteigerung erst bei der 2. Dose einsetzt. Die Volumenabnahme von $4^h 40'$ ab geschieht etwas unregelmäßig.

Während Versuch 25, 26 und 28 nur das Stadium der vorübergehenden Förderung zeigen, ist bei den nächsten 3 Versuchen auch das Stadium der Frequenz- und Volumenverminderung unter den Ausgangswert zu beobachten. Bei Versuch 23 und 29 wurde die subcutane, bei Versuch 5 die intramuskuläre Applikationsform gewählt.

Tabelle VII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 23 | $11^h 29'$ | — | 66 | 630 |
| | $11^h 30'$ | 0,3 | — | — |
| | $12^h 15'$ | — | 96 | 1100 |
| | $1^h 35'$ | — | 50 | 250 |
| | $1^h 38'$ | Exitus. | | |

Tabelle VIII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 29 | $12^h 30'$ | — | 42 | 530 |
| | $12^h 33'$ | 0,1 | — | — |
| | $12^h 45'$ | — | 44 | 560 |
| | $3^h$ | — | 46 | 520 |
| | $3^h 30'$ | 0,1 | — | — |
| | $4^h 30'$ | — | 62 | 680 |
| | $6^h$ | — | 56 | 560 |
| | $6^h 02'$ | 0,1 | — | — |
| | $6^h 30'$ | — | — | 560 |
| | $6^h 45'$ | — | — | 480 |
| | $6^h 58'$ | — | 40 | 450 |
| | $4^h 05'$ | getötet. | | |

Tabelle IX.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz |
|---|---|---|---|
| 5 | $5^h 15'$ | — | 46 |
| | $5^h 17'$ | 0,74 intramusk. | — |
| | $5^h 55'$ | — | 110 |
| | $6^h 15'$ | — | 76 |
| | $6^h 45'$ | — | 40 |
| | $6^h 55'$ | Exitus. | |

Tabelle VII gibt nur die Kardinalpunkte des Versuches Nr. 23. Das An- und Absteigen von Frequenz und Volumen trat hier nicht regelmäßig fortschreitend, sondern intermittierend auf, was wohl durch die unregelmäßige Resorption bei subcutaner Applikation erklärt werden darf.

Bei Versuch Nr. 29 wird durch die 3. Gabe um $6^h 02'$ keine Steigerung, sondern nur noch eine Verminderung des Volumens hervorgerufen.

## Verhalten von Herzaktion und Blutdruck.

Von Gröber[1]) ist gesagt worden, daß nach letalen Strophanthindosen der Tod durch Atemlähmung eintrete. In seinen am Kaninchen gemachten Versuchen habe das Herz nach dem Stillstand der Atmung noch kurze Zeit weitergeschlagen. Um mich über diese Frage, sowie über das Verhalten der Herzaktion und des Blutdrucks während der Atemförderung und -hemmung zu orientieren, habe ich in den Versuchen 11, 12, 23, 28 und 29 neben der Atemfrequenzregistrierung und Volumenmessung noch den Blutdruck aufgeschrieben. Eine Kanüle wurde in die Carotis gebunden und durch eine Metallröhre mit einem Tonometer verbunden. Die ganze Leitung Kanüle bis Tonometer wurde mit 10 proz. Magnesiumsulfat gefüllt und, um ein stärkeres Vordringen des Blutes in die Kanüle zu verhindern, vor Abnahme der Arterienklemme unter einen geringen Druck gesetzt.

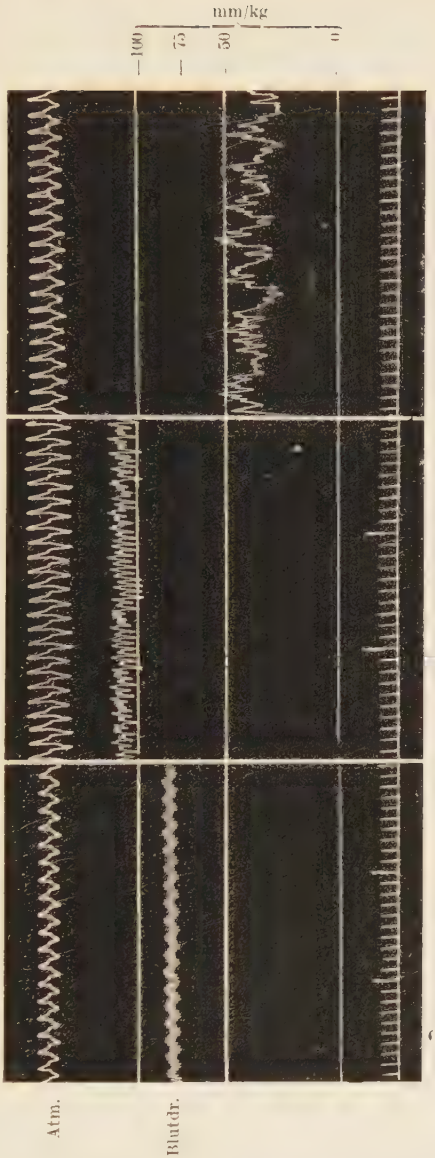



Fig. 2. Nr. 12. a) Vor Beginn der Infusion. b) nach 0,12 mg pro kg. c) kurz vor dem Tod nach 0,2 mg pro kg.

Es ergab sich bei dieser Versuchsanordnung folgendes: Schon bei ungefähr $^1/_3$ der letalen Dosis tritt eine starke Arhythmie der Herzaktion ein, die verbunden mit starken Blutdruckschwankungen sich bis zum Exitus ständig steigert. Meist steigt anfänglich der Blutdruck etwas, um später ständig zu fallen.

[1]) Gröber, l. c.

Fig. 2 zeigt Kurvenausschnitte aus Versuch Nr. 12 (Infusion 1 : 50 000), links vor Beginn der Infusion, in der Mitte auf der Höhe der Atemfrequenzsteigerung, nachdem 0,12 mg pro Kilogramm infundiert sind, rechts kurz vor dem Tod nach Infusion von 0,2 mg pro Kilogramm.

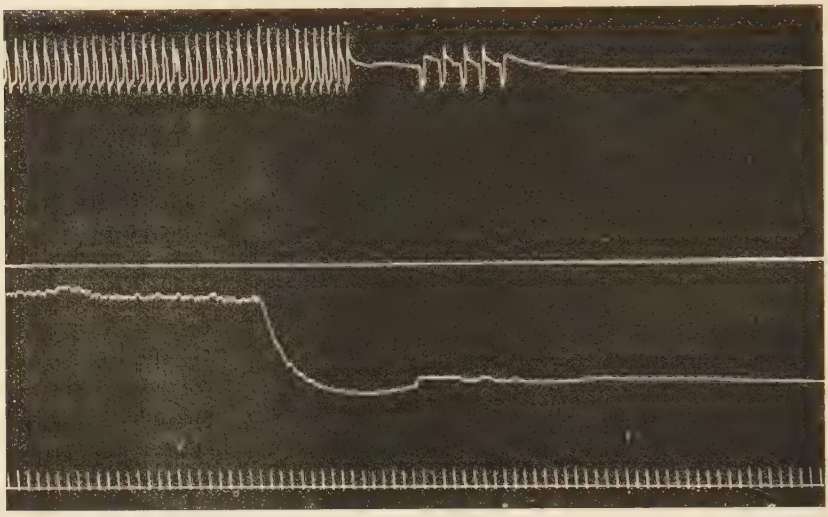



Fig. 3. Nr. 28. Tod nach sehr hoher Strophanthindosis.

Wir sehen also bei Strophanthinapplikation eine früh auftretende starke Schädigung des Herzens. Bei allen meinen Versuchen trat auch im Gegensatz zu Gröbers Erfahrungen der Herztod fast gleichzeitig mit dem Atemstillstand ein. Eher geht nach Fig. 3, die den Tod von Versuchstier Nr. 28 zeigt, der Tod des Herzens dem Atemstillstand voraus.

Ich habe mich auch in allen anderen Fällen, in denen der Blutdruck nicht registriert war, durch Auscultation oder sofortige Eröffnung des Thorax nach dem Stillstand der Atmung davon überzeugen können, daß das Herz keine Bewegungen mehr ausführte. In den Fällen 10, 11, 12 und 28 wandte ich auch sofort nach dem Atemstillstand künstliche Atmung[1]) an, ohne jedoch dadurch die Herzaktion zurückrufen zu können.

### Studien über den Zustand des Atemzentrums.

#### Versuche mit Morphin und Strophanthin.

Um der sich aufdrängenden Frage, ob die bisher geschilderten Atmungsveränderungen nicht etwa rein abhängig von der gestörten Herz-

[1]) Mit Preßluft vermittels des Ganterschen Respirationsapparates.

tätigkeit auftreten, nachzugehen, machte ich weiter folgende Versuche: Durch intravenöse Injektion von Morphin. hydrochl. wird das Atemzentrum annarkotisiert, hinterher wird Strophanthin ebenfalls intravenös injiziert.

Tabelle X.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz |
|---|---|---|---|
| 4 | 12 h | — | 36 |
| | 12 h 15′ | 10,0 Mo. | — |
| | 12 h 21′ | — | 22 |
| | 12 h 22′ | 0,1 Str. | — |
| | 12 h 55′ | — | 24 |
| | 1 h | 0,1 Str. | — |
| | 1 h 40′ | — | 32 |
| | 3 h 40′ | — | 22 |

Tabelle XI.

| Nr. | Zeit | Dos. mg | Frequenz |
|---|---|---|---|
| 30 | 5 h 30′ | — | 54 |
| | 5 h 37′ | 10,0 Mo. | — |
| | 6 h 20′ | — | 14 |
| | 7 h | 0,1 Str. | — |
| | 7 h 10′ | — | 34 |

Tabelle XII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz |
|---|---|---|---|
| 32 | 11 h 20′ | — | 32 |
| | 11 h 25′ | 10,0 Mo. | — |
| | 11 h 30′ | — | 6 |
| | 11 h 42′ | 0,32 Str. | — |
| | 11 h 42′ | Exitus. | |

In Versuch 4, der durch Tabelle X illustriert wird, erhält das Tier die Medikamente in die gestaute Ohrvene. Die Frequenzsteigerung ist deutlich. Nach 2 Stunden ist die Strophanthinwirkung wieder verschwunden.

Die in Nr. 30 auftretende Beschleunigung der Atmung hat einen ganz unregelmäßigen Charakter, ist bald stärker bald schwächer. Die Frequenz 34 um 7 h 10′ stellt das Maximum dar. Die Dosen wurden in die Jugularis injiziert [1]).

Nr. 32 hat nach der Morphininjektion eine ca. $1^1/_2$fache tödliche Dosis Strophanthin erhalten und stirbt daran nach ca. 2 Minuten. Während der Blutdruck auf 0 fällt, macht das Tier rasch hintereinander noch mehrere Atemzüge. Es kommt also auch hier der Reiz noch zum Ausdruck. Siehe Fig. 4!

Versuch 4 zeigt deutlich, daß es sich hier tatsächlich um eine Abschwächung der Morphinnarkose handelt, denn 2 Stunden nach dem

[1]) Ein weiterer Versuch dieser Reihe, bei der nach der Morphingabe (10,0 mg) nur eine sehr geringe Dosis Strophanthin (0,03 mg) intravenös injiziert wurde, zeigte eine auffallende Verstärkung der Morphinwirkung. Da mir die Erklärung für dieses überraschende Ergebnis fehlt, kann ich hier auf die Einzelheiten des Versuches nicht eingehen.

Maximum des Reizes kommt die Morphinwirkung wieder ganz zum Ausdruck. Es kann demnach nicht ein Nachlassen der Morphinnarkose an sich sein.

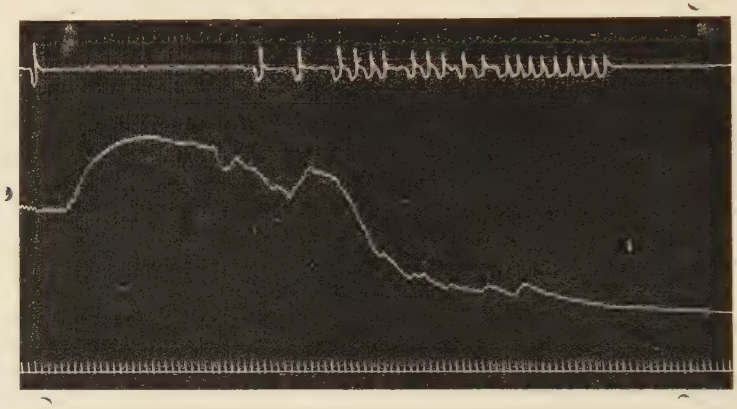


Fig. 4. Nr. 32. Mit 10,0 mg Mo. pro kg behandeltes Tier, das hinterher eine 1½fach letale Dosis Stroph. erhalten hat.

### Versuche mit dem Schwefelsäureester des Atropins.

Bei dem nächsten Versuch wird durch intravenöse Injektion mit Strophanthin das Stadium der Atemhemmung erreicht und dann ebenfalls intravenös der von P. Trendelenburg[1]) auf seine pharmakologische Wirkung geprüfte Schwefelsäureester des Atropins injiziert. Nach Trendelenburgs Angaben übt der Ester in der hier angewandten Konzentration einen intensiven Reiz auf das Atemzentrum aus, ohne von anderweitigen Nebenerscheinungen begleitet zu sein. Auch in meinem Versuche spricht das Atemzentrum noch sehr gut auf den Reiz des Atropinschwefelsäureesters an.

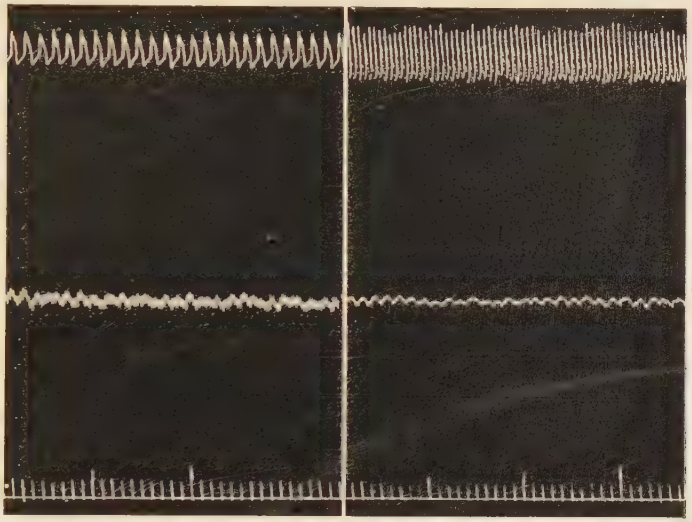
Tabelle XIII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 33 | 4h 35′ | — | 38 | 440 |
| | 5h 09′ | 0,1 Str. | — | — |
| | 5h 35′ | — | 68 | 720 |
| | 5h 43′ | 0,05 Str. | — | — |
| | 5h 48′ | — | 42 | 450 |
| | 5h 50′ | 15,0 A.-S.-E. | — | — |
| | 6h 07′ | — | 106 | 860 |
| | 6h 44′ | — | 74 | 711 |

Die durch Strophanthin in Versuch Nr. 33 auf eine Frequenz von 68 und ein Volumen von 726 gesteigerte Atmung wird durch eine weitere

[1]) P. Trendelenburg, l. c.

Dosis von Strophanthin auf 42 Frequenz und 450 Volumen herabgesetzt. In diesem Stadium der Atemverminderung wirkt der Atropinschwefelsäureester noch prompt. (Vergleiche auch Fig. 5!) Gibt man dann, wie ich es bei demselben Versuche gemacht habe, eine starke Dosis Strophanthin, an der das Tier zugrunde geht, so fällt der Blutdruck, ohne daß die Atmung vorher wesentlich schlechter wird, plötzlich auf 0 herab. Die Atmung klingt allmählich aus.



a b

Fig. 5. Nr. 33. a) Volumen 450 nach 0,16 Str. b) Volumen 860 nach Zugabe von 15,0 A.S.E.

## Strophanthin und Vagusreizung.

Die 4 folgenden Versuche beantworten die Frage, ob die Reizbarkeit des Atemzentrums für den von der Peripherie kommenden Vagusreiz in den einzelnen Stadien der Strophanthinvergiftung erhöht bzw. erniedrigt ist. Zu diesem Zweck wurde der eine Vagus hinter der Carotis isoliert und mit einer Ligatur fest unterbunden. Die Reizung oberhalb der Ligatur wirkt zentripetal nach dem Atemzentrum zu, die Reizung unterhalb derselben ist zentrifugal nach dem Herzen gerichtet. Die Reize wurden mit einem kleinen Induktionsapparat[1]) ausgeübt. Der Nerv war durch Einlagerung in eine kleine feuchte Kammer, in die die beiden Elektroden führten, vor der Austrocknung gesichert. Zuerst wurde der Schwellenwert je für die Atmungs- und Herzschlagverlangsamung vor der Strophanthingabe festgestellt, hierauf in Etappen Stro-

[1]) Porter, New Inductoriums etc. Amer. Journ. of Physiol. 8. Aus Tigerstedts Handbuch der Physiol. Methodik.

phanthin intravenös injiziert und dann die etwa sich ergebenden Veränderungen des Schwellenwertes festgestellt. Die in den folgenden Tabellen angegebenen Zahlen für den Schwellenwert bedeuten den Spulenabstand in Zentimetern, die Grade die Neigung, die die sekundäre Rolle um ihre horizontale Querachse erfahren hat.

Tabelle XIV.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen | Schwelle f. Atmung | Schwelle f. Herz |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 37 | $11^h 14'$ | — | 42 | 500 | $11^{55-60°}$ | $11^{50-55°}$ |
| | $11^h 40'$ | 0,05 | — | — | — | — |
| | $12^h 01'$ | 0,05 | — | — | — | — |
| | $12^h 15'$ | — | 58 | 800 | $11^{65-70°}$ | $11^{60-65°}$ |
| | $12^h 26'$ | 0,05 | — | — | — | — |
| | $12^h 30'$ | — | 96 | 980 | $11^{65-70°}$ | — |
| | $12^h 46'$ | 0,05 | — | — | — | — |
| | $12^h 52'$ | — | 54 | 500 | $11^{70-75°}$ | — |
| | $1^h 15'$ | 0,05 | — | — | — | — |
| | $1^h 19'$ | — | 46 | 410 | $11^{70-75°}$ | — |
| | $1^h 30'$ | — | 36 | — | $11^{70-75°}$ | — |

Tabelle XV.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen | Schwelle f. Atmung | Schwelle f. Herz |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 38 | $5^h 30'$ | — | 38 | 660 | 7—8 | 7—8 |
| | $6^h 15'$ | 0,1 | — | — | — | — |
| | $6^h 32'$ | — | 42 | 690 | — | — |
| | $6^h 25'$ | 0,05 | — | — | — | — |
| | $6^h 35'$ | — | 42 | 640 | 8—9 | — |
| | $6^h 40'$ | 0,05 | — | — | — | — |
| | | Exitus | | | | |

Tabelle XVI.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen | Schwelle f. Atmung | Schwelle f. Herz |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 39 | $11^h 27'$ | — | 48 | 570 | 5—6 | 5—6 |
| | $12^h 15'$ | 0,025 | — | — | — | — |
| | $12^h 17'$ | — | 48 | 560 | 6—7 | 6—7 |
| | $12^h 33'$ | 0,025 | — | — | — | — |
| | — | — | — | — | | — |
| | $4^h$ | — | 28 | 460 | 7—8 | 7—8 |
| | $4^h 03'$ | 0,025 | — | — | — | — |
| | $4^h 12'$ | — | 36 | 580 | 6—7 | 6—7 |
| | $4^h 15'$ | 0,025 | — | — | — | — |
| | $4^h 25'$ | — | 34 | 520 | 7—8 | — |
| | $4^h 36'$ | — | 28 | 410 | 7—8 | — |
| | $4^h 45'$ | 0,025 | — | — | — | — |
| | $4^h 50'$ | — | 28 | 350 | 7—8 | über 11 |
| | $4^h 55'$ | 0,025 | Exitus. | | | |

Tabelle XVII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen | Schwelle f. Atmung | Schwelle f. Herz |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 42 | $4^h\,40'$ | — | 44 | 680 | $11^{80-85°}$ | $11^{55-60°}$ |
| | $5^h$ | 0,06 | — | — | — | — |
| | $5^h\,14'$ | — | 46 | 850 | $11^{80-85°}$ | $11^{45-52°}$ |
| | $6^h\,04'$ | 0,06 | — | — | — | — |
| | $6^h\,28'$ | — | 51 | 980 | $11^{55-60°}$ | $11^{55-60°}$ |

In den ersten 3 Fällen 37—39 ist am Schluß im Stadium der Atemhemmung der Schwellenwert etwas herabgesetzt. In Versuch 42, bei dem wir nur bis zur Atemsteigerung gingen, haben wir auf deren Höhe auch eine Vergrößerung des Schwellenwertes. In Versuch 37 fehlt diese allerdings auf der Höhe der Atemförderung. Die in dieser Versuchsreihe beobachteten Veränderungen sind jedoch so geringe, daß sie kaum verwertet werden können.

## Strophanthin und Kohlensäurereizung.

Zum Schluß wurde noch die Reizbarkeit des Atemzentrums durch $CO_2$ nach Strophanthingaben geprüft. Das Tier atmete zuerst immer genau 3 Liter aus einem Gummisack, in dem der Luft $CO_2$ im Verhältnis 12,5 % beigemischt war. Sobald das 3. Liter verbraucht war, begann die Messung, wobei das Tier während dieser die $CO_2$-Mischung weiter inspirierte.

Tabelle XVIII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | | | Volumen | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | vor | während | nach Reiz. | vor | während | nach Reiz |
| 46 | $11^h\,15'$ | — | 44 | 60 | 46 | 520 | 1400 | 540 |
| | $11^h\,47'$ | 0,05 | — | — | — | — | — | — |
| | $11^h\,55'$ | — | 50 | 66 | 54 | 600 | 1430 | 610 |
| | $12^h\,17'$ | 0,05 | — | — | — | — | — | — |
| | $12^h\,25'$ | — | 70 | 64 | 92 | 830 | 1250 | 900 |
| | $12^h\,39'$ | — | — | 72 | 76 | — | 1350 | 850 |
| | $12^h\,55'$ | 0,05 | — | — | — | — | — | — |
| | $1^h$ | — | 90 | 66 | 84 | 660 | 1060 | 750 |
| | $1^h\,20'$ | 0,05 | — | — | — | — | — | — |
| | $1^h\,25'$ | — | 70 | 60 | 62 | 610 | 920 | 530 |
| | $1^h\,39'$ | 0,05 | 56 | 50 | — | 420 | 420 | — |

Die Messung „nach dem Reiz" ist immer ca. 5 Minuten nach dem Aussetzen der Kohlensäureatmung gemacht.

Wie sich aus den Tabellen XVIII und XIX leicht ersehen läßt, erhalten wir eine sehr starke Lähmung des Atemzentrums gegenüber dem $CO_2$-Reiz. Vgl. auch Fig. 6, die den Versuch 47 illustriert!

Natürlich spricht, da das Tier ja noch atmet, das Atemzentrum auf den Reiz der im Blut enthaltenen $CO_2$ noch an. Doch muß die Konzentration der $CO_2$ im Blut in diesem Stadium schon eine derartig hohe sein, daß sie durch die Inhalation von 12,5 proz. $CO_2$-Luft nicht mehr gesteigert wird.

Da in den beiden Fällen auf der Höhe der Strophanthinwirkung der Effekt der $CO_2$-Inhalation schon ein verminderter ist, so handelt es sich in diesem Stadium nicht um eine gesteigerte Reizbarkeit des Atemzentrums der $CO_2$ gegenüber, sondern um einen direkten Reiz durch das Strophanthin.

Die in vielen Versuchen nach dem Tode des Tieres angestellten Reizungen der freipräparierten Intercostalnerven durch schwache Induktionsströme ergaben in keinem Fall eine periphere Muskellähmung.

## Versuche mit Digitoxin.

Bei den Versuchen mit Digitoxin handelt es sich um die Beantwortung der gleichen Fragen, wie wir sie früher für Strophanthin kennen gelernt haben. Wir werden dementsprechend zuerst Studien über

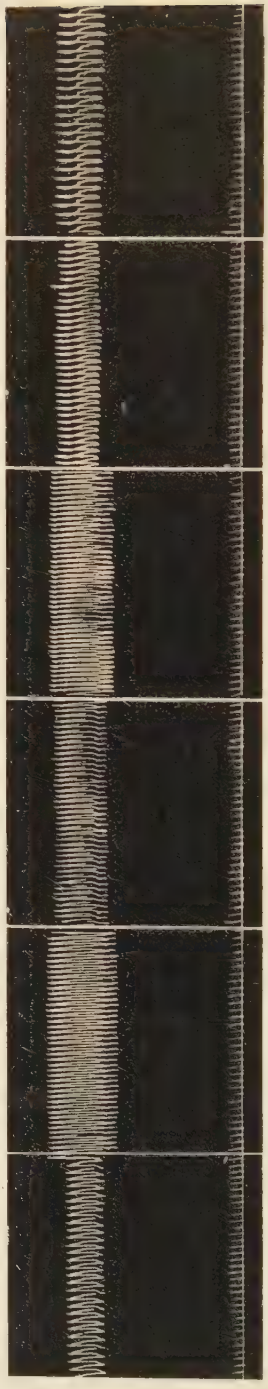



Fig. 6. Nr. 47. a) vor dem Versuch vor ($a_1$) und während ($a_2$) des $CO_2$ Reizes (Vol. 680 und 1500).
b) nach 0,1 mg pro kg Str. vor ($b_1$) und während ($b_2$) des $CO_2$-Reizes (Vol. 920 und 1100).
c) nach 0,25 mg pro kg Str. vor ($c_1$) und während ($c_2$) des $CO_2$-Reizes (Vol. 490 und 920).

Tabelle XIX.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz vor | Frequenz während | Frequenz nach Reiz. | Volumen vor | Volumen während | Volumen nach Reiz. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 47 | $5^h 15'$ | — | 48 | 78 | 54 | 680 | 1560 | 730 |
| | $5^h 33'$ | 0,05 | — | — | — | — | — | — |
| | $5^h 40'$ | — | 54 | — | — | 700 | — | — |
| | $6^h 17'$ | 0,05 | — | — | — | — | — | — |
| | $6^h 20'$ | — | 78 | 84 | 108 | 920 | 1400 | 1020 |
| | $6^h 37'$ | 0,05 | — | — | — | — | — | — |
| | $6^h 42'$ | — | 108 | 96 | 108 | 920 | 1350 | 1060 |
| | $7^h$ | 0,05 | — | — | — | — | — | — |
| | $7^h 05'$ | — | 96 | 84 | 78 | 800 | 1050 | 710 |
| | $7^h 18'$ | 0,05 | — | — | — | — | — | — |
| | $7^h 25'$ | — | 66 | 54 | — | 490 | 320 | — |

Frequenz- und Volumenveränderungen bei intravenöser, subcutaner und intramuskulärer Applikation, sodann eine Besprechung des Sterbemodus nach Digitoxinvergiftung finden. Daran reihen sich die Versuche an morphinisierten Tieren. Diesen folgen Versuche mit dem Atropinschwefelsäureester, dann solche, bei denen der elektrische Vagusreiz ausgelöst wurde, und endlich solche, bei denen das Atemzentrum durch inhalierte $CO_2$ gereizt wurde.

## Messung von Frequenz und Volumen.

Die ersten 3 Versuche, denen die Tabellen 20—22 entsprechen, geben nur die Frequenz wieder. Die Dosen wurden in die Jugularis injiziert.

Tabelle XX.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz |
|---|---|---|---|
| 7 | $12^h 20'$ | — | 44 |
| | $11^h 30'$ | 0,2 | — |
| | $11^h 40'$ | — | 48 |
| | $11^h 45'$ | — | 46 |
| | $11^h 50'$ | 0,1 | — |
| | $11^h 52'$ | — | 48 |
| | $12^h 65'$ | 0,1 | — |
| | $12^h 15'$ | — | 48 |
| | $12^h 25'$ | 0,2 | — |
| | $12^h 31'$ | — | 44 |
| | $12^h 45'$ | — | 34 |
| | $1^h$ | — | 28 |
| | $4^h 30'$ | — | 36 |

Tabelle XXI.

| Nr. | Zeit | Dosig mg | Frequenz |
|---|---|---|---|
| 8 | $5^h 50'$ | — | 40 |
| | $5^h 58'$ | 0,4 | — |
| | $6^h 15'$ | — | 46 |
| | $6^h 17'$ | 0,4 | — |
| | $6^h 25'$ | — | 54 |
| | $6^h 46'$ | — | 56 |
| | $7^h 30'$ | — | 52 |
| | nach 12St. | — | 40 |

Tabelle XXII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz |
|---|---|---|---|
| 9 | 5 h | — | 48 |
| | 5 h 05′ | 0,6 | — |
| | 5 h 10′ | — | 50 |
| | 5 h 30′ | — | 48 |
| | 5 h 42′ | 0,6 | — |
| | 6 h 10′ | — | 42 |
| | 6 h 30′ | — | 40 |

In Versuch Nr. 7 erhöht gleich die erste Dosis die Frequenz von 44 auf 48. Die 2 nächsten Injektionen ergeben keine weitere Erhöhung. Die 4. Injektion drückt die Frequenz bis 28 herab. Das Tier erholt sich in wenigen Stunden wieder.

Versuch 8, bei dem gleich stärkere Dosen angewendet wurden, zeigt eine nicht unbeträchtliche Steigerung der Frequenz, die sich jedoch nur $^3/_4$ Stunden auf der Höhe hält.

In Versuch 9 bei noch höheren Dosen tritt nur eine sehr mäßige rasch vorübergehende Steigerung ein, dagegen beobachten wir auch hier nach der 2. Dosis eine deutliche Verminderung.

In den nächsten 5 Versuchen wurde das Digitoxin in der Form einer intravenösen Infusion gegeben, in Versuch 13 im Verhältnis 1 : 50 000, sonst 1 : 25 000 (0,9% NaCl). Die ersten 2 Versuche (13 und 14) zeigen nur die Frequenzregistrierung, die 3 folgenden auch die Volumenmessungen.

Tabelle XXIII.

| Nr. | Dosis mg | Frequenz vor Versuch | Beschleunigung bis | Verlangsamung bis |
|---|---|---|---|---|
| 13 | 1,0 | 34 | 38 | keine |
| 14 | 2,2 | 52 | 110 | 0 |

Tabelle XXIV.

| Nr. | Dosis mg | Frequenz vor Versuch | Volumen vor Versuch | Frequenz-Beschleunigung bis | Volumenvermehrung bis | Frequenzabnahme bis | Volumenabnahme bis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 16 | 0,8 | 72 | 880 | [1]) | 1110 | 0 | 0 |
| 20 | 1,5 | 66 | 550 | 100 | 1350 | 0 | 0 |
| 21 | 1,3 | 56 | 580 | 70 | 830 | 0 | 0 |

Versuch 13 weist nur eine Steigerung der Atmung auf. In Versuch 16 kommt trotz der erheblichen Volumenzunahme keine Frequenzsteigerung

[1]) Sofortige Abnahme bis 66 während Volumen 1110.

zustande. Die Frequenz ist sogar während des Maximums der Volumenzunahme auf 66 gefallen. Wir sehen hier, wie wir das auch schon beim Strophanthin beobachten konnten, daß sich die Frequenzänderungen lange nicht so exakt und konstant bewegen wie die des Volumens. Die 3 übrigen Versuche lassen eine deutliche Zunahme der Atmung erkennen. Außer 13 endigen sie alle letal. Über den Sterbemodus wollen wir weiter unten sprechen. Zuvor bringen wir noch eine Tabelle, die die eben wirksamen Dosen der Infusionsversuche erkennen läßt.

Tabelle XXV.

| Nr. | Eben wirksame Dose | Letale Dose |
|---|---|---|
| 13 | 0,4 | — |
| 14 | 0,56 | 2,2 |
| 16 | 0,11 | 0,8 |
| 20 | 0,1 | 1,5 |
| 21 | 0,1 | 1,3 |

Diese Werte differieren wie die Werte für die letalen Dosen untereinander sehr stark. Vergleichen wir die nebeneinander stehenden Werte für eben wirksame Dose und letale Dose, so finden wir, daß auch das Verhältnis dieser beiden Zahlen bei den einzelnen Versuchen verschieden ist.

Tabelle XXVI bringt einen Versuch mit subcutaner, Tabelle XXVII einen solchen mit intramuskulärer Applikation.

Tabelle XXVI.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 22 | 5h15′ | — | 54 | 550 |
| | 5h20′ | 2,0 | — | — |
| | 5h30′ | — | 56 | 650 |
| | 6h40′ | — | 58 | 700 |
| | 6h50′ | 1,0 | — | — |
| | 8h20′ | — | 60 | 620 |

Tabelle XXVII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 45 | 5h15′ | — | 90 | 1250 |
| | 5h20′ | 0,6 | — | — |
| | 5h52′ | — | 62 | 1350 |
| | 6h30′ | — | 44 | 990 |
| | 6h31′ | 0,6 | — | — |
| | 6h41′ | — | 50 | 1000 |
| | 6h55′ | — | 48 | 1150 |
| | 7h | — | 44 | 950 |
| | 7h09′ | 0,3 | | |
| | 7h15′ | — | 50 | 1000 |

Bei Nr. 22 wird durch die 2. Injektion das Stadium der Hemmung erreicht. In Nr. 45 treibt jede einzelne Injektion die Atmung vorübergehend in die Höhe. Auch hier erfahren wir, daß sich die Volumenschwankungen regelmäßiger verhalten als die Frequenzänderungen. Die extrem hohe Anfangsfrequenz in Versuch 45 erklärt sich daraus, daß das Tier, das sehr kurz vorher erst Urethan bekommen hatte, noch

nicht vollständig narkotisiert war und durch die Fesselung geängstigt wurde. Wie wir durch Vergleich mit dem Volumen entnehmen, atmet es viel oberflächlicher als später. Nach einer weiteren Dosis von 0,5 Urethan beruhigte sich das Tier rasch.

### Verhalten von Herzaktion und Blutdruck.

Um mich über das Verhalten des Blutdruckes und der Herztätigkeit zu orientieren, habe ich in den Versuchen 13, 14, 16, 20, 21, 22 und den meisten späteren auch den Blutdruck registriert. In den meisten Fällen, doch nicht regelmäßig, stieg anfänglich der Blutdruck etwas, um später auch wieder etwas zu fallen. Eine stärkere Pulsverlangsamung tritt erst bei Verschlechterung der Atmung ein. Ein typischer Unterschied gegenüber dem Strophanthin ist die Regelmäßigkeit des Pulses und des Blutdruckes bis kurz vor dem Tode. Dieser tritt durch Atemlähmung ein. Schon Jernaux[1]) hat 1908 die anscheinend wenig bekannt gewordene Beobachtung gemacht, daß bei Einleitung von künstlicher Atmung der durch Digitalisvergiftung verlangsamte Puls wie der gefallene Blutdruck sofort auf die Norm zurückkehren, nach Aufhören der künstlichen Respiration aber ihre vorherige Gestalt ebenso rasch wieder annehmen. Meine Versuche bestätigen diese Angaben vollauf. Ja es gelang

[1]) Jernaux, l. c.

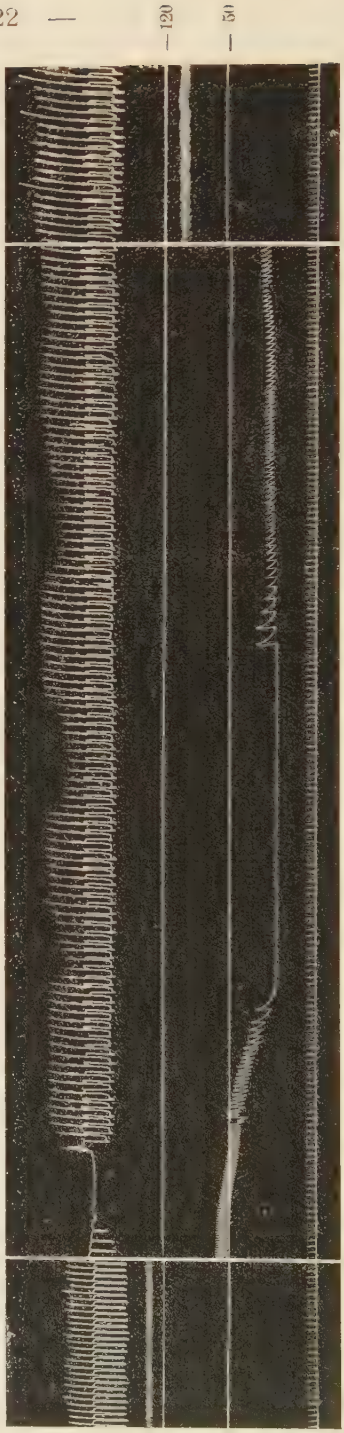



Fig. 7. Nr. 20. a) nach 1,5 mg Dig. 12 Min. vor b. b) Tod u. künstl. Atmung. c) 5 Min. nach Einsetzen der künstl. Atmung.

mir, durch künstliche Respiration sogar das schon stillstehende Herz wieder zur Aktion zu zwingen. Ich sah, hörte oder fühlte in allen letal endigenden Fällen, daß das Herz nach dem Atemstillstand ganz kurze Zeit weiterschlug. Es handelte sich dabei nur um Sekunden, doch beweisen die folgenden Kurven die Richtigkeit dieser Beobachtungen.

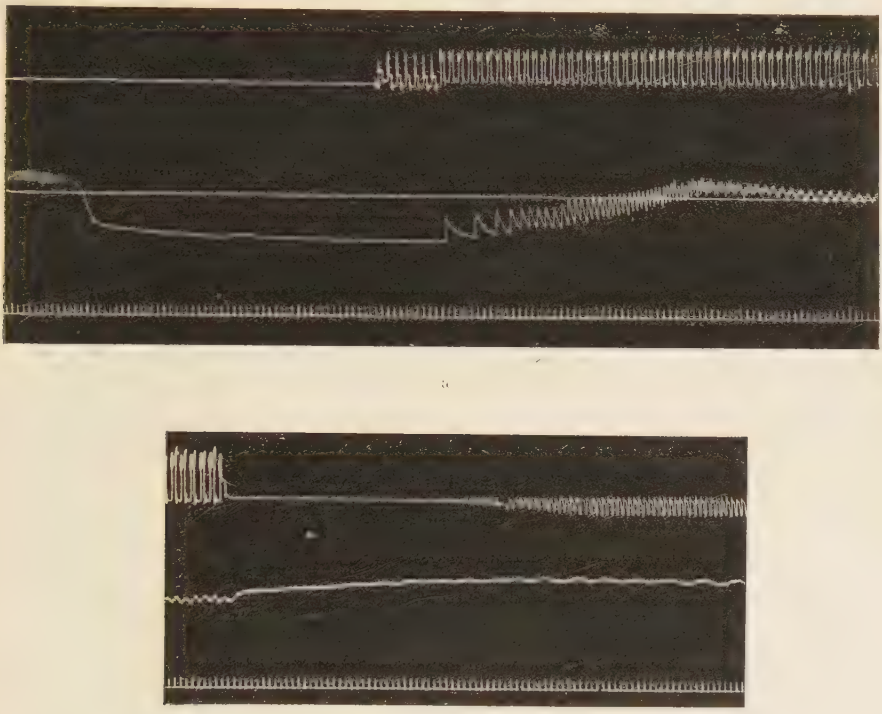



Fig. 8. Nr. 21, nach 1,3 mg Dig. a) Tod und künstliche Atmung. b) Schluß der künstlichen Atmung und Einsetzen der spontanen Atmung. (b ist in einem andern Maßstab als a aufgenommen!)

Bei Versuchstier Nr. 14, das 2,2 mg pro Kilogramm intravenös erhalten hatte, eröffnete ich nach Atem- und Herzstillstand sofort den Thorax weit und leitete dann künstliche Atmung ein. Nach wenigen Inspirationen begann darauf das Herz wieder zu schlagen und arbeitete während der 20 Minuten dauernden künstlichen Atmung kräftig weiter. Nach deren Aussetzen stellte auch das Herz seine Tätigkeit alsbald ein.

Daß nach dem Aufhören der Herztätigkeit die künstliche Atmung überhaupt noch einen Nutzen bringen kann, ist daraus zu erklären.

daß diese eine Art Herzmassage darstellt. Bei der sehr kräftigen Aufblähung der Lunge wird Blut der Lungenvenen nach dem Herzen zu gepreßt und löst so einen Reiz auf dieses aus. Bei geschlossenem Thorax mag dabei noch der Druck der geblähten Lunge auf das Herz von außen mitwirken.

Fig. 7 zeigt den Versuch Nr. 20. Das Tier hat eine Infusion mit der Dosis 1,5 mg pro Kilogramm erhalten. Bild a ist ein Ausschnitt aus der Kurve 12 Minuten vor dem Atemstillstand. Der Blutdruck ist recht hoch, über 120. Bild b zeigt die 4 letzten Inspirationen des Tieres und den nachfolgenden Herztod. Noch vor dem vollständigen Stillstand des Herzens ist mit der künstlichen Respiration begonnen (starke Atemausschläge). Die rechte Seite von Bild b bringt das Wiedererwachen der Herzaktion. Bild c ist ein Kurvenausschnitt 5 Minuten nach Beginn der künstlichen Atmung. Nach ca. 15 Minuten wurde diese eingestellt. Das Tier atmete darauf einige Male spontan, während der Blutdruck langsam wieder sank. Die Atmung und Herzaktion hörten dann ganz auf. Der Versuch, das Experiment am gleichen Tiere zu wiederholen, mißlang.

Fig. 8 zeigt die Wiederholung dieses Versuches an Kaninchen Nr. 21. Das Tier hat 1,3 mg pro Kilogramm ebenfalls als Infusion erhalten. Bild a läßt die letzten Herzschläge nach schon vorausgegangenem Atemstillstand erkennen. Rechts steigt unter dem Einfluß der künstlichen Respiration der Blutdruck nach dem Wiedererwachen des Herzens empor. Dieser Versuch unterscheidet sich nur insofern von dem vorhergehenden, als nach dem Einstellen der künstlichen ca. $^1/_4$ Stunde dauernden Atmung und nach dem Vorübergehen der durch diese bedingten Apnöe das Tier andauernd und regelmäßig über 1 Stunde spontan atmet. Fig. 8 b zeigt die Apnöe und den Beginn der spontanen Atmung. Nach etwa 1 Stunde wird die Atmung oberflächlich und aussetzend und das Tier stirbt merkwürdigerweise wieder unter Vorangehen des Atemstillstandes.

Jernaux versucht die Atemlähmung auf eine Lähmung der Thoraxmuskulatur zurückzuführen. Ich habe, um darüber Klarheit zu erhalten, wie schon beim Strophanthin beschrieben, an durch Digitoxinvergiftung getöteten Tieren die freipräparierten Intercostalnerven gereizt. Jedesmal erhielt ich prompt eine Zuckung. Dies weist uns doch energisch auf eine Lähmung des Atemzentrums hin. Da die Zernerschen[1]) Versuche am Hunde ausgeführt wurden, kann ich mir über die Richtigkeit seiner Mitteilungen kein Urteil erlauben; beim Kaninchen kommt aber ein Erlahmen des Herzens vor dem Atemstillstand sicher nicht zustande.

[1]) Zerner, l. c.

## Studien über den Zustand des Atemzentrums.

### Versuche mit Morphin und Digitoxin.

Dem morphinisierten Tiere gegenüber wirkt Digitoxin wie Strophanthin.

Tabelle XXVIII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 50 | 4h 35′ | — | 142 | 1150 |
| | 4h 40′ | 10,0 Mo. | — | — |
| | 5h 05′ | — | 16 | 250 |
| | 5h 09′ | 0,16 Dig. | — | — |
| | 5h 15′ | — | 10 | 240 |
| | 5h 18′ | 0,16 Dig. | — | — |
| | 5h 23′ | — | 10 | 240 |
| | 5h 24′ | 0,16 Dig. | — | — |
| | 5h 36′ | — | 12 | 240 |
| | 5h 38′ | 0,16 Dig. | — | — |
| | 5h 51′ | — | 20 | 350 |
| | 5h 54′ | 0,16 Dig. | — | — |
| | 5h 57′ | — | 24 | 460 |
| | 6h 08′ | 0,16 Dig. | — | — |
| | 6h 25′ | — | 62 | 480 |

Tabelle XXIX.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 53 | 11h 30′ | — | 54 | 550 |
| | 11h 35′ | 4,9 Mo. | — | — |
| | 11h 50′ | — | 24 | 260 |
| | 11h 55′ | 0,23 Dig. | — | — |
| | 12h | — | 20 | 200 |
| | 12h 05′ | 0,23 Dig. | — | — |
| | 12h 12′ | — | 24 | 260 |
| | 12h 20′ | 0,23 Dig. | — | — |
| | 12h 25′ | — | 28 | 310 |
| | 12h 33′ | — | 32 | 350 |
| | 12h 37′ | 0,23 Dig. | — | — |
| | 12h 49′ | — | 42 | 450 |
| | 1h | — | 56 | 550 |
| | 1h 15′ | — | 60 | 540 |

Beide Tiere bekamen die Gaben in die Jugularis injiziert. Nr. 50 zeigt wohl durch nicht genügende Urethannarkose bedingt eine sehr gesteigerte Anfangsatmung. Bei beiden Tieren tritt nach der 1. Digitoxinapplikation noch eine Steigerung der Morphinwirkung hinzu. Dies wird aber, da die folgenden Digitoxingaben entgegengesetzt wirken, so zu deuten sein, daß die Morphinwirkung im Moment der 1. Digitoxinapplikation ihr Maximum noch nicht erreicht hatte, und diese Applikation an sich zu schwach war, um eine anregende Wirkung zu äußern. Wie die Tabellen zeigen, läßt der Reiz aber nicht lange auf sich warten. In Fall 53 ist die Morphinnarkose sogar ganz aufgehoben. Die Wirkung dauerte aber nicht lange an. 2 Stunden nach der letzten Beobachtung wurden beide Tiere tot aufgefunden.

### Versuche mit dem Schwefelsäureester des Atropins.

Die Versuche mit dem Atropinschwefelsäureester gestalteten sich folgendermaßen (s. Tabelle XXX und XXXI auf S. 233):

Auch hier wurden alle Injektionen in die Jugularis verabfolgt. In beiden Fällen beobachteten wir eine nicht unbeträchtliche Verbesserung der nach hohen Digitalisdosen darniederliegenden Atmung durch den

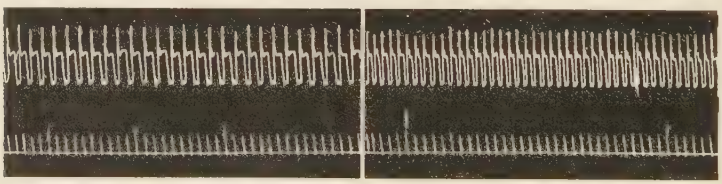
Tabelle XXX.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 36 | 12 h 33′ | — | 46 | 500 |
| | 12 h 35′ | 0,46 Dig. | — | — |
| | 1 h | — | 48 | 860 |
| | 1 h 03′ | 0,23 | — | — |
| | 1 h 20′ | — | 46 | 680 |
| | 1 h 25′ | 0,23 | — | — |
| | 1 h 54′ | — | 48 | 580 |
| | 2 h 04′ | 0,23 | — | — |
| | 2 h 09′ | — | 44 | 540 |
| | 2 h 15′ | 0,12 | — | — |
| | 2 h 32′ | — | 44 | 440 |
| | 2 h 35′ | 0,23 | — | — |
| | 2 h 37′ | — | 44 | 470 |
| | 2 h 46′ | — | 42 | 360 |
| | 2 h 47′ | 9,2 A. S. E. | — | — |
| | 2 h 57′ | — | 62 | 490 |
| | 3 h 10′ | — | 60 | 450 |

Tabelle XXXI.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen |
|---|---|---|---|---|
| 41 | 5 h 44′ | — | 50 | 560 |
| | 5 h 55′ | 0,36 Dig. | — | — |
| | 6 h | — | 56 | 740 |
| | 6 h 12′ | 0,18 Dig. | — | — |
| | 6 h 15′ | — | 64 | 900 |
| | 6 h 19′ | 0,18 Dig. | — | — |
| | 6 h 32′ | — | 58 | 850 |
| | 6 h 35′ | 0,18 Dig. | — | — |
| | 6 h 42′ | — | 60 | 830 |
| | 6 h 45′ | 0,18 Dig. | — | — |
| | 7 h 05′ | — | 56 | 660 |
| | 7 h 07′ | 0,18 Dig. | — | — |
| | 7 h 25′ | — | 46 | 420 |
| | 7 h 27′ | 10,25 A.-S.-E. | — | — |
| | 7 h 34′ | 5,125 A.-S.-E. | — | — |
| | 7 h 42′ | — | 64 | 510 |
| | 7 h 45′ | — | 60 | 470 |
| | 8 h 10′ | — | 24 | 170 |
| | 8 h 20′ | Exitus. | | |

Atropinschwefelsäureester. Nr. 41 zeigt jedoch deutlich die Flüchtigkeit seiner Wirkung. Fig. 9 gibt 2 Kurvenausschnitte von Versuch 36. a im Stadium der stärksten Schwächung der Atmung, b 10 Minuten nach der Atropinschwefelsäureestergabe.



a b

Fig. 9. Nr. 36. a) nach 1,5 m Dig. Vol. 360. b) nach Zugabe von 9,2 mg A. S. E. Vol. 450.

## Digitoxin und Vagusreizung.

Die beiden folgenden Tabellen berichten über die Vagusreizung am digitonisierten Tiere. Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie die bei den entsprechenden Strophanthinversuchen angegebene.

Tabelle XXXII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen | Schwelle f. Atmung | Schwelle f. Herz |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 43 | $10^h 54'$ | — | 36 | 570 | $12^{85-87°}$ | $11^{70-75°}$ |
| | $11^h 33'$ | 0,3 | — | — | — | — |
| | $11^h 50'$ | 0,3 | — | — | — | — |
| | $12^h$ | — | 48 | 620 | — | — |
| | $12^h 06'$ | — | 42 | 520 | $12^{70-75°}$ | $11^{60-56°}$ |
| | $12^h 55'$ | — | 36 | 450 | $12^{80-85°}$ | $11^{70-75°}$ |

Tabelle XXXIII.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | Volumen | Schwelle f. Atmung | Schwelle f. Herz |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 44 | $11^h$ | — | 30 | 450 | $11^{85-90°}$ | $11^{75-80°}$ |
| | $11^h 45'$ | 0,28 | — | — | — | — |
| | $12^h$ | — | 32 | 550 | $11^{75-80°}$ | $11^{70-75°}$ |
| | $12^h 12'$ | 0,28 | — | — | — | — |
| | $12^h 30'$ | — | 28 | 650 | $11^{75-80°}$ | $11^{65-70°}$ |
| | $12^h 55'$ | 0,28 | — | — | — | — |
| | $12^h 58'$ | — | 34 | 530 | $11^{45-50°}$ | $11^{75-80°}$ |

Die Resultate sind, wie wir sehen, wechselnde und eher im negativen Sinne zu deuten. Der Schwellenwert wird auf alle Fälle nicht herabgesetzt.

## Digitoxin und Kohlensäurereizung.

Dagegen erhalten wir bei $CO_2$-Reizversuchen ebenso wie früher beim Strophanthin ganz eindeutige Resultate. Durch die Inhalation der 12,5 proz. $CO_2$-Luft wird das Atemzentrum schließlich gar nicht mehr gereizt. Die Versuchsanordnung ist genau die gleiche wie bei den entsprechenden Strophanthinversuchen.

Tabelle XXXIV.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz | | | Volumen | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | vor Reizung | während Reizung | nach Reizung | vor Reizung | während Reizung | nach Reizung |
| 48 | $11^h 12'$ | — | 54 | 60 | 48 | 580 | 1360 | 560 |
| | $11^h 30'$ | 0,26 | — | — | — | — | — | — |
| | $11^h 40'$ | — | 42 | 66 | 48 | 610 | 1490 | 610 |
| | $12^h$ | 0,26 | — | — | — | — | — | — |
| | $12^h 10'$ | — | 60 | 72 | 60 | 700 | 1380 | 680 |
| | $12^h 27'$ | 0,26 | — | — | — | — | — | — |
| | $12^h 35'$ | — | 72 | 78 | 72 | 750 | 1100 | 720 |
| | $12^h 50'$ | 0,26 | — | — | — | — | — | — |
| | $1^h$ | — | 84 | 72 | 72 | 720 | 830 | 610 |
| | $1^h 15'$ | 0,26 | — | — | — | — | | |
| | $1^h 20'$ | — | 72 | 66 | — | 590 | 570 | |

Tabelle XXXV.

| Nr. | Zeit | Dosis mg | Frequenz vor Reizung | Frequenz während Reizung | Frequenz nach Reizung | Volumen vor Reizung | Volumen während Reizung | Volumen nach Reizung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 49 | 4h 17′ | — | 42 | 96 | 42 | 510 | 1650 | 540 |
| | 4h 36′ | 0,24 | — | — | — | — | — | — |
| | 4h 45′ | — | 48 | 60 | 48 | 620 | 1450 | 620 |
| | 5h 03′ | 0,24 | — | — | — | — | — | — |
| | 5h 12′ | — | 48 | 54 | 54 | 740 | 1320 | 670 |
| | 5h 25′ | 0,24 | — | — | — | — | — | — |
| | 5h 40′ | — | 60 | 54 | 54 | 640 | 950 | 580 |
| | 6h 03′ | 0,24 | — | — | — | — | — | — |
| | 6h 17′ | — | 54 | 48 | 54 | 540 | 750 | 510 |
| | 6h 34′ | 0,24 | — | — | — | — | — | — |
| | 6h 45′ | — | 54 | 48 | 48 | 500 | 710 | 550 |
| | 7h 08′ | 0,24 | — | — | — | — | — | — |
| | 7h 26′ | 0,24 | — | — | — | — | — | — |
| | 7h 35′ | — | 54 | 54 | — | 400 | 600 | — |
| | 7h 46′ | 0,24 | — | — | — | — | — | — |
| | 7h 52′ | — | 42 | 30 | — | 370 | 300 | — |

## Zusammenfassung.

1. Strophanthin wie Digitoxin verursachen beim Kaninchen nach intravenöser, subcutaner oder intramuskulärer Applikation eine vorübergehende Förderung der Atmung.

2. Diese Förderung tritt für Strophanthin erst bei verhältnismäßig hohen Dosen auf: $^1/_4$ –$^1/_2$ letale Dosis. Für Digitoxin sind die Werte ganz verschieden: $^1/_{15}$—$^1/_4$ letale Dosis.

3. Bei noch höheren Dosen tritt eine Hemmung der Atmung ein. Der Hemmung geht fast immer eine Förderung voraus.

4. Diese Veränderungen der Atmung sind in Hinsicht auf das Volumen konstant. Die Frequenz bewegt sich im allgemeinen den Volumenänderungen parallel, doch sind geringe Abweichungen hiervon nicht selten.

5. Die unter 2 und 3 angeführten Tatsachen verbieten die Empfehlung der therapeutischen Anwendung dieser Mittel als Atmungsstimulantien.

6. Die Urethan-Morphinnarkose des Atemzentrums wird durch Strophanthin wie Digitoxin meist vorübergehend abgeschwächt.

7. Im Stadium der Hemmung wirkt der Atropinester der Schwefelsäure noch vorübergehend reizend.

8. Die Beeinflußbarkeit des Atemzentrums durch elektrische Vagusreizungen ist im Stadium der Atmungshemmung für Digitoxin nicht für Strophanthin nicht sicher gesteigert.

9. Durch Inhalation von 12,5 proz. $CO_2$ haltiger Luft wird das Atemzentrum im Stadium der Hemmung schließlich nicht mehr gereizt. Auch schon im Stadium der Förderung spricht das Atemzentrum auf den $CO_2$-Reiz weniger leicht an. Es kann sich daher bei der Förderung der Atmung durch Strophanthin und Digitoxin nicht um eine vermehrte Reizbarkeit des Atemzentrums gegenüber der $CO_2$ handeln, sondern nur um einen Reiz durch die beiden Medikamente selbst.

10. Die Thoraxmuskulatur ist nach dem Tode der Tiere durch schwache Induktionsströme vom freigelegten Nerv aus noch gut reizbar.

11. Nach Digitoxinvergiftung mit letalen Dosen tritt beim Kaninchen der Tod durch zentrale Atemlähmung ein. Das Verhalten des Pulses und des Blutdruckes ist von der Atmung abhängig. Das nach dem Atemstillstand erstickte Herz läßt sich mittelbar durch Anwendung von künstlicher Atmung wieder zum Schlagen bringen und erholt sich unter ihr wieder vollständig. Mit dem Aufhören der künstlichen Atmung stirbt das Kaninchen entweder sofort oder nach wenigen Stunden wahrscheinlich durch die Atmungsstörung.

12. Wie nach der Digitoxinvergiftung, so würde auch nach der Strophanthinvergiftung das Kaninchen an zentraler Atemlähmung zugrunde gehen, wenn bei ihr nicht auch das Herz primär so schwer geschädigt wäre, daß der Herztod dem Atemstillstand kurz vorausgeht, zum mindesten beide gleichzeitig eintreten.

## Lebenslauf.

Geboren am 4. September 1888 zu Maracaibo in Venezuela lebte ich dort bis 1896. Von 1897 ab besuchte ich das humanistische Gymnasium in Stuttgart, das ich im Sommer 1907 mit dem Zeugnis der Reife verließ. 1907 auf 1908 diente ich $^1/_2$ Jahr im 2. württ. Feldartillerieregiment Nr. 29. Von 1908 ab studierte ich Medizin in Heidelberg, Freiburg, München, Leipzig und wieder in Freiburg, wo ich das Staatsexamen im Dezember 1913 bestand. Seit 1. Januar bin ich als Medizinalpraktikant am pharmakologischen Institut in Freiburg tätig.